Ein Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels während der Narkose

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Ernst Pawel

aus Leipzig

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Verlagsbuchhandlung von Julius Springer in Berlin

19 M

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.

Referent: Herr Geheimrat Professor Dr. A. v. Strümpell.

15. Februar 1914.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Meinen lieben Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547026_0118

Die Narkotica sind seit ihrer Einführung in den ärztlichen Arzneimittelschatz stets ein Gegenstand eifrigen Studiums gewesen, und auf die verschiedenste Weise hat man sich ihre Wirkung, die Art und den Ort ihres Angreifens im Organismus zu erklären versucht.

Die Theorie Claude Bernards, nach der das Narkoticum eine Semikoagulation der Nervenzelle bewirken solle, und die von Bibra und Harleß (1847), daß die Narkose in einer Auslaugung der Gehirnfette durch das Narkoticum bestehe, haben wohl nur noch historischen Wert.

1866 kam Hermann[1]) auf Grund der Tatsache, daß die Narkotica die roten Blutkörperchen auflösen und diesen lipoide Stoffe (Lecithin, Cholesterin, Fette) eigentümlich sind, zu dem Schluß, „daß diese Stoffe den Angriffspunkt der Narkotica im Organismus bilden". Endlich zeigten unabhängig voneinander Meyer[2]) und Overton[3]) (1899 bis 1901), daß die Wirkungsstärke der Narkotica nicht so sehr ihren chemischen Eigenschaften als vielmehr einer physikalischen, nämlich ihrem Teilungskoeffizienten Fett : Wasser, parallel gehe, so daß ihre Wirkung wohl im wesentlichen als eine Funktion ihrer Lipoidlöslichkeit aufgefaßt werden könne. Sie stellten auch die Theorie auf, daß die Narkose in einer Lösung des Narkoticums in den Lipoiden der Zelle bestehe.

Damit war jedoch über das Wesen der Narkose nichts gesagt. Denn wenn die Anwesenheit der Narkotica in den Nervenzellen eine solche Zustandsänderung des Organismus

---

[1]) Reicherts und Du Bois-Reymonds Arch. f. Anatomie, Physiologie u. wiss. Med.

[2]) Arch. f. experim. Pathol. u. Therap. 42, 1899.

[3]) Studien über die Narkose. Jena 1901.

hervorruft, wie sie sich nach außen durch die Narkose kundgibt, so müssen ihr auch Veränderungen in der Zelle selbst entsprechen. Die exakte Frage: Welche Veränderungen im Zellstoffwechsel sind für das Zustandekommen des Narkosezustandes charakteristisch? hat als Erster Verworn (1906 bis 1909) gestellt und sie mit einer großen Zahl von Arbeiten aus seinem Institute beantworten lassen, die alle, wie verschieden auch die Versuchsanordnungen waren, eindeutig waren in dem Ergebnis: Mit dem Zustandekommen der Narkose ist eine Lähmung der Assimilationsfähigkeit der Zellen für Sauerstoff verknüpft.

Die Versuchsmethodik der ersten Arbeiten [von Winterstein[1]) und Fröhlich[2])] beruhte auf folgendem Gedankengange Verworns: Ein Frosch, dem man durch Verdrängen des Blutes mit sauerstofffreier physiologischer NaCl-Lösung alles Ersatzmaterial einschließlich des Sauerstoffs fernhält, läßt sich durch fortgesetzte Reize nach einer gewissen Zeit auf den Punkt der Reaktionslosigkeit bringen, der für Nerv und Nervenzentrum ein Stadium der höchsten Assimilationsfähigkeit darstellt (Hering). Wird diesem Präparat nun O_2-haltige Spülflüssigkeit geboten und diese wieder verdrängt durch O_2-freie, so hat sich das Präparat erholt, d. h. erst eine Reihe fortgesetzter Reize ist notwendig, um es wieder auf den Zustand der Reaktionslosigkeit zu bringen. Narkotisiert man nun aber den auf dem Zustande der Reaktionslosigkeit befindlichen Frosch, bietet ihm dann durch Durchspülen mit frischem, O_2-haltigem Blute neues Ersatzmaterial und verdrängt nach Aufhören der Narkose dieses Blut wieder durch O_2-freie NaCl-Lösung, so wird die Erholung ausbleiben, wenn die Narkose die Sauerstoffassimilation gelähmt hatte, wird aber wie früher eintreten, wenn die Narkose die Assimilationsfähigkeit unbeeinflußt ließ.

Mit dieser klaren biologischen Methode gelang es Winterstein[3]), für das Zentralnervensystem einwandfrei festzustellen, daß während der Narkose (geprüft wurden Chloroform, Äther, Alkohol und Kohlensäure) eine Verminderung des Sauerstoff-

---

[1]) Verworns Zeitschr. f. allg. Physiol. 1, 19; 5, 233.
[2]) Ebenda 3, 75.
[3]) l. c.

verbrauchs durch direkte Behinderung der O_2-Atmung eintrete. Fröhlich[1]), der nach der gleichen Methode Versuche am peripheren Nerven anstellte, kam zu dem Schluß, „daß durch die Narkose Nerv und Ganglienzelle in gleicher Weise beeinflußt werden. Bei beiden wird in der Narkose die Assimilation von Sauerstoff gelähmt".

Nagai[2]) untersuchte den Stoffwechsel des Flimmerepithels von Paramecium und fand, daß die Narkotica die Sauerstoffaufnahme des Flimmerepithels ebenso wie beim zentralen und peripheren Nervensystem verhindern.

Auf Grund dieser Arbeiten sowie ähnlicher von Bondy und Heaton faßt Verworn[3]) sein Urteil über das Wesen der Narkose folgendermaßen zusammen: Das Gleichgewicht zwischen Assimilation und Dissimilation erfährt unter dem Einfluß des Narkoticums Veränderungen. Während der Narkose sind die Oxydationsprozesse gelähmt. Die lebendige Substanz nimmt während der Narkose keinen Sauerstoff auf, selbst wenn er in reichlicher Menge zur Verfügung steht und selbst wenn durch Ermüdung oder Erstickung das Sauerstoffbedürfnis enorm gesteigert ist.

Ähnliche Gedankengänge leiteten später, doch unabhängig von Verworn, Mansfeld[4]). Wenn durch das Eindringen der Narkotica (infolge Lipoidlöslichkeit) in die Lipoide der Zelle (nach Meyer und Overton) die Narkose hervorgerufen wird, so muß die Narkose eine Störung der normalen Funktion der Lipoide bedeuten. Da nun auch der Sauerstoff, wie man weiß, einen großen Teilungskoeffizienten Fett: Wasser zugunsten des ersteren besitzt, so erblickt Mansfeld[5]) die physiologische Bedeutung der Lipoide darin, daß sie das Eindringen von Sauerstoff in das Innere der Zelle ermöglichen. Die Narkose wäre demnach eine partielle Sauerstoffarmut der Nervenzellen, hervorgerufen dadurch, daß die Nervenzellen den ihnen zu Gebote

---

[1]) l. c.
[2]) Verworns Zeitschr. f. allg. Physiol. 5, 34.
[3]) Deutsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 37.
[4]) Arch. f. d. ges. Physiol. 129, 69.
[5]) l. c.

stehenden Sauerstoff nur in unzureichender Weise aufnehmen können.

Auch Bürker[1]) kam bei elektrolytischen Untersuchungen der Narkotica zu dem Resultat, die Narkose sei eine Anhäufung des Narkoticums (infolge Lipoidlöslichkeit) im Nervensystem und „die Folge einer chemischen Bindung des Narkoticums mit dem aktiven Sauerstoff der nervösen Substanz, nämlich eine temporäre Erstickung mit Lähmung der physiologischen Funktion".

Es ist nach dem Angeführten wohl als erwiesen anzusehen, daß die Narkose die Oxydationsfähigkeit der Nervenzellen primär lähmt. Nun zeigen aber auch Versuche, die an einzelligen Lebewesen, an Flimmerepithel, an isoliertem Muskelgewebe, kurz an der verschiedenartigsten lebenden Substanz angestellt wurden, und die in der Literatur sich zahlreich vorfinden, daß nicht nur die Nervenzellen, sondern alle Gewebe des Organismus durch gewisse, nach der Individualität des Gewebes verschiedene Konzentrationen der Narkotica in ihrer Fähigkeit, Sauerstoff zu binden, geschädigt werden. Dieser Wirkung der Narkotica müßten aber in der tiefen Allgemeinnarkose des Organismus Veränderungen im Gesamtstoffwechsel entsprechen, die sich als Störungen der Oxydationsfähigkeit deuten lassen.

Als Stigmata einer solchen hat man anzusehen: Sinken der Sauerstoffaufnahme, Sinken der Körpertemperatur, Sinken der Blutalkalescenz, Steigerung des Eiweißzerfalls, Auftreten der Acetonkörper im Urin und Glucosurie als Folge einer Hyperglykämie.

Prüft man nun die in der Literatur vorhandenen Versuchsergebnisse des gesamten Stoffwechsels in der Narkose (diese finden sich durch O. Loewi in Noordens Handbuch zusammengestellt und kritisiert), so zeigt sich, daß die obengenannten Erscheinungen zwar regelmäßig als Folge einzelner Narkotica auftreten, daß es sich aber keineswegs um eine für alle Narkotica gemeinsame und also charakteristische Folgeerscheinung handelt. Eine solche charakteristische Folgeerscheinung aller Narkotica ist vielmehr nur ein Herabgehen von CO_2-Abgabe

[1]) Münch. med. Wochenschr. **1910**, Nr. 27.

und O_2-Aufnahme und Sinken der Körpertemperatur, und Loewi ist deshalb auch geneigt, die Wirkung der Narkotica im allgemeinen nur in einer Herabsetzung des Bedürfnisses nach O_2 und nicht einer Hemmung der Fähigkeit, O_2 aufzunehmen, zu sehen. Bei denjenigen Narkotica aber, durch deren Wirkung auf den Organismus die Erscheinungen der gestörten Oxydation auftreten, nimmt er einmal eine spezifisch chemisch-toxische Wirkung (Chloroform, Chloral), ein andermal eine zufällige Nebenwirkung an: bei Äther, Morphium und Aceton Asphyxie durch Verlangsamung der Atmung und sekundäre Oxydationshemmung durch verminderte Sauerstoffventilation.

In letzter Zeit hat nun Oppermann[1]) die oben erörterte Frage wieder aufgerollt und durch eine Reihe von Tierexperimenten Klarheit zunächst über die Wirkung der Narkose auf den Kohlenhydratstoffwechsel gebracht und von diesem aus Schlüsse auf den Allgemeinstoffwechsel gezogen. Er konnte einerseits für die Morphiumglucosurie Asphyxie als Ursache ausschließen, da es ihm gelang, durch Morphiumdosen, die die Atmung noch nicht beeinflussen, eine typische Hypoglykämie zu erzeugen. Andererseits wies er während der Morphiumnarkose eine direkte Behinderung der Dextroseverwertung nach. In zweiter Linie konnte er für Chloroform, Chloralhydrat, Äther und große Dosen Urethan, für die Zeichen der gestörten Oxydation bereits in der Literatur angegeben sind, auch eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels nachweisen, die sich diesen Zeichen auch im Entstehen und Vergehen analog verhielt. Für Veronal, Trional und kleine Dosen Alkohol, die den Allgemeinstoffwechsel nicht im Sinne der Oxydationshemmung beeinflussen, fand er dagegen eine Hypoglykämie. Er schloß deshalb für die Narkotica im allgemeinen, „daß sie in gewisser geringer Konzentration zunächst eine Hypoglykämie erzeugen, während die Hyperglykämie den Gipfelpunkt ihrer Wirkung, die Allgemeinnarkose, darstellt, der von den Hypnotica infolge ihrer schlechten Resorbierbarkeit und ihrer elektiven Bindung an das Zentralnervensystem kaum oder nicht

[1]) Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 47/48, 590.

erreicht wird", und daß die Hyperglykämie das Zeichen der eingetretenen direkten Hemmung der Oxydation darstellt. Hieraus läßt sich folgern, daß es gelingen muß, für ein und dasselbe Narkoticum in geringer, hypnotisch wirkender Dosis eine Hypoglykämie, in hoher, allgemeinnarkotisch wirkender Dosis eine Hyperglykämie nebst den übrigen Zeichen gestörter Oxydationsfähigkeit der Gewebe nachzuweisen.

Dies ist für den Alkohol bereits von Oppermann versucht worden. In einem Versuche mit 3 ccm absol. Alkohol pro Kilogramm Tier erzielte er eine Hypoglykämie, in einem zweiten mit 5 ccm pro Kilogramm eine geringe und deswegen, wie er angibt, nicht beweiskräftige Hyperglykämie. In einem dritten von ihm angestellten (nicht veröffentlichten) Versuche mit 10 ccm absol. Alkohol pro Kilogramm Tier erzielte er zwar eine deutliche Hyperglykämie, allein die Beweiskraft dieses Versuches scheiterte an den schweren toxischen Schädigungen (Gastroenteritis haemorrhagica), die die Einwirkung derartiger Mengen absoluten Alkohols auf den tierischen Organismus hervorruft.

So sind zwar die Schlüsse Oppermanns durch die Gesamtheit der Befunde sehr wahrscheinlich gemacht, jedoch ist ein strikter Beweis noch nicht vorhanden.

Da nun der Alkohol sich zu diesem Beweise nicht eignet, so war ein Mittel zu suchen, das in geringen Dosen hypnotisch, in stärkeren narkotisch wirkt, ohne dabei doch toxische Nebenwirkungen hervorzubringen.

Ein solches Mittel ist der Paraldehyd. Cervello[1]), der als erster die Allgemeinwirkung des Paraldehyds auf den Organismus experimentell am Tier durchgeprüft hat, berichtet, daß er in kleinen Dosen ruhigen Schlaf erzeugt, in stärkeren Narkose, und daß der Wirkung im Gegensatz zum Chloralhydrat kein Aufregungsstadium vorangehe. Die Wirkung auf die Atmungsfrequenz fand Cervello sehr gering. Selbst bei tiefer Narkose fand er gegenüber der normalen Zahl der Atemzüge „höchstens Differenzen, wie sie auch im physiologischen Schlafe bemerkbar werden". Auch Herz und Blutdruck werden sehr wenig beeinflußt: „Die Frequenz der Herzschläge und die Energie der Contractionen nehmen unter der Einwirkung von Paraldehyd auch bei sehr großen Dosen nicht merklich ab, ebensowenig verändert sich der Blutdruck. Auch ist die thera-

[1]) Arch. f. Pathol. u. Ther. 16.

peutische Wirkungsbreite sehr groß, und erst in gar zu hohen Dosen erfolgt der Tod durch Beeinträchtigung der Respiration.“ Über die Dosierung des Paraldehyds hat Bumke[1]) für den Menschen die Angaben gemacht, daß die geringste wirksame Dosis 3 g ist, doch werden auch 20 bis 24 g täglich für längere Zeit und für kurze Zeit 60 g täglich anstandslos vertragen. Auch 100 g, versehentlich genommen, riefen keine besonderen Erscheinungen hervor.

Der Paraldehyd war bereits von den Schülern Chittedens in seiner Wirkung auf den Stoffwechsel untersucht worden. Was den Allgemeinstoffwechsel betrifft, so fanden Bokai und Dockendorff[2]) die Diurese nach Paraldehyd in geringem Grade gesteigert. Der Eiweißstoffwechsel wurde von Dockendorff[3]) geprüft. Dieser fand, daß nach 18tägiger Einnahme von durchschnittlich täglich 2,1 g Paraldehyd — das wäre für einen Hund mittlerer Größe ca. 0,3 g pro Kilogramm täglich — die N-Ausscheidung täglich um 0,38 g sank, daß sie jedoch nach Aussetzen des Mittels um weitere 0,158 g herunterging. Dockendorff kommt zu dem Schluß, „daß der Paraldehyd keinen spezifischen Einfluß auf den Eiweißumsatz ausgeübt hat“.

Wollte ich nun mit diesem Narkoticum die oben erwähnten Sätze Oppermanns auf ihre Richtigkeit prüfen, so war zunächst der Einfluß von hohen, Narkose erzeugenden, und von geringen, Schlaf erzeugenden Dosen des Paraldehyds auf den Kohlenhydratstoffwechsel experimentell zu erforschen. Zur Beobachtung dieses Einflusses habe ich Tierversuche mit Blutzuckerreihenbestimmungen angestellt, die ja einen klaren Einblick in den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Vergiftungssymptome einerseits und der Kohlenhydratstoffwechselveränderung andrerseits gestatten.

Als Versuchstiere wurden ausschließlich Hunde genommen, die ja nach Oppler und Rona[4]) und nach Rolly und Oppermann[5]) im Gegensatz zu anderen Tieren bei Reihenblutentnahmen annähernd kon-

---

[1]) Zitiert nach Schmiedeberg: Pharmakologie.

[2]) Centralbl. f. med. Wiss. 1887, 412.

[3]) Zeitschr. f. Biol., Neue Folge Bd. 7.

[4]) Biochem. Zeitschr. 13, 121 bis 131.

[5]) Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. Diese Zeitschr. 49.

stante Blutzuckerwerte ergeben. Immerhin wurde während sämtlicher Versuche darauf gesehen, daß eine psychische Alteration der Tiere nicht eintrat, was sich bei der Geringfügigkeit der notwendigen Eingriffe durch rasches und sorgsames Arbeiten bei Hunden leicht erreichen läßt.

Die Ausführung der Blutentnahme gestaltete sich so, daß die Tiere auf den Tisch gehoben und an den Extremitäten festgeschnallt wurden. An der Brust wurden sie außerdem vom Diener gehalten. Die Blutentnahme selbst wurde so ausgeführt, daß unterhalb der Leistenbeuge die Arteria femoralis in einer Ausdehnung von ca. 5 cm freigelegt und abgebunden wurde. Dicht oberhalb der Abbindungsstelle wurden aus einem kleinen Einschnitte ca. 15 bis 20 ccm Blut in feinem Strahl direkt über einer geringen Menge Fluornatrium aufgefangen. Nach abermaliger Abbindung oberhalb des Einschnittes wurde für die Zwischenzeit zwischen zwei Blutentnahmen die Wunde stets durch Klammern oder Nähte geschlossen, die Tiere entfesselt und in konstant warmem Raume sich selbst überlassen. Irgendwelche nachteiligen Folgen des Abbindens dieser großen Arterie sind nie aufgetreten wegen der viel reicheren Anastomosenbildung beim Tier gegenüber dem Menschen. Das Blut wurde nach der von Rolly und Oppermann[1]) angegebenen Weise nach Michaelis und Rona enteiweißt und nach der Bertrandschen[2]) Methode bestimmt. Zugleich wurde bei jeder Blutentnahme die Temperatur (rektal) gemessen.

Im einzelnen gestalteten sich die Versuche folgendermaßen:

Versuch 1.

Datum: 22. VIII. 1913.

Versuchstier: Junger, männlicher Pintscher, 6,5 kg schwer, seit 16 Stunden hungernd.

1^{45} I. Blutentnahme. T. 37,7°.

1^{53} 15 g Paraldehyd (= 2,3 g pro Kilogramm) + ca. 20 g Gummilösung per os. Kein Erbrechen. Sofortige Narkose. Leichtes Zittern der hinteren Extremitäten.

4^{10} II. Blutentnahme. T. 34,5°. Keine Schmerzäußerung, absolute Unbesinnlichkeit.

---

[1]) l. c.

[2]) Siehe Abderhaldens Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden II.

7^{50} III. Blutentnahme. T. 31,5°. Wie bei II.

11^{30} nachts: Leichtes Stöhnen. Schnarcht.

12^{40} „ Einzelne Kopfbewegungen, hört jedoch nicht auf Anruf.

1^{10} nachts: IV. Blutentnahme. T. 36,1°. Atemzüge von Stöhnen begleitet; keine Reaktion auf Schmerz.

11^{30} mittags am andern Tage wieder normal. T. 37,5°.

Der 11^{30} vorgefundene Harn zeigte Fehling +, Trommer +, Nylander +.

Die Bestimmungen des Plasmazuckers ergaben für

I 0,123 %,	III 0,144 %,
II 0,258 %,	IV 0,110 %.

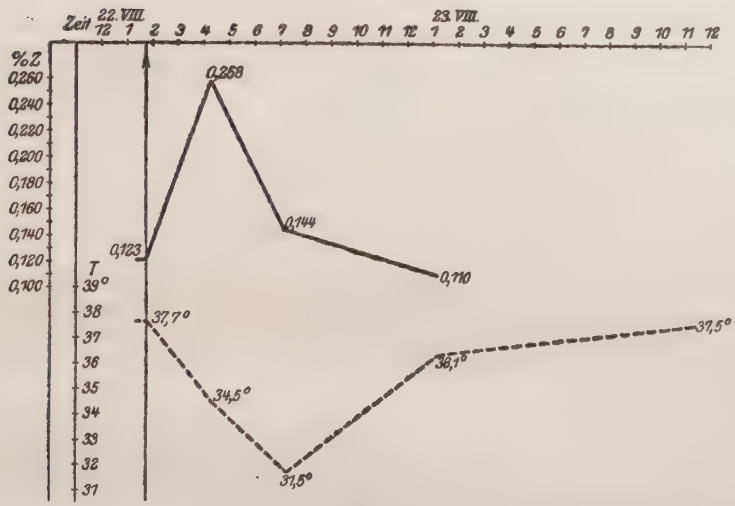

Fig. 1.

Dieser Versuch zeigt zunächst, daß 2 Stunden nach Einnahme dieser hohen Dosis Paraldehyd es zugleich mit einer schweren Narkose zu einer beträchtlichen Steigerung des Blutzuckers gekommen ist, die nach weiteren 4 Stunden bereits im Abklingen begriffen ist, während nach weiteren 5 Stunden, wo auch deutliche Zeichen des zurückkehrenden Bewußtseins vorhanden sind, der Blutzucker etwas unter den Anfangswert gesunken ist. In bemerkenswertem Einklang zu dem oben Erwähnten steht das Verhalten der Temperatur, die mit dem Eintreten der Paraldehydwirkung stark sinkt und beim Zurück-

kehren zum Normalzustand ebenfalls ihre alte Höhe wieder erreicht. Daß zwischen den Blutentnahmen II und III die Temperaturerscheinungen noch zunehmen, während die Hyperglykämie bereits wieder im Abklingen begriffen ist, ist verständlich, wenn man bedenkt, daß, wie das Verhalten des Blutzuckers zeigt, die Oxydationshemmung bereits wieder zurückgehen kann, während nun die spezifisch großhirnlähmende Wirkung des Paraldehyds allein zur Wirkung kommt, die ja in einer Hinderung der Wärmeregulation durch herabgesetzte Produktion von Brennmaterial besteht. Zugleich ist das Verhalten der Temperatur ein Beweis dafür, daß in diesem Falle die Hypothermie, die ja, wie man weiß, an sich zu einer Steigerung des Blutzuckers führen kann, nicht als Ursache der Hyperglykämie angesehen werden kann, da das Sinken der Temperatur noch andauert, während die Hyperglykämie wieder im Abfallen begriffen ist. Trotzdem war ich im nächsten Versuche bestrebt, die starke Abkühlung zu vermeiden und versuchte durch Einwickeln in Tücher und durch in die Nähe gebrachte elektrische Glühlampen den Hund davor zu schützen. Es wurde wesentlich weniger des Mittels gegeben.

Versuch 2.

Datum: 24. VIII. 1913.

Versuchshund: Weiblicher Dobermann, 1 Jahr alt, 16 Stunden hungernd.

11^{45} I. Blutentnahme. T. 39,5°.

12^{00} 15 g Paraldehyd (= 1 g pro Kilogramm) + ca. 10 g Gummilösung per os. Kein Erbrechen.

12^{15} Leichtes Taumeln. Stößt sich oft an Gegenständen im Zimmer. Zunehmendes Taumeln, dann Schläfrigkeit.

12^{45} Hund liegt am Boden, hebt auf Anruf nur leicht den Kopf, ist nicht mehr fähig aufzustehen. Wird in Tücher gewickelt und in die Nähe elektrischer Glühbirnen gebracht. So bleibt er während des ganzen Versuches.

1^{25} Starker Speichelfluß. Absolut interesselos daliegend. Reaktion auf Geräusch und Schmerz noch vorhanden, doch stark abgeschwächt II. Blutentnahme. T. 40,2°.

3^{55} III. Blutentnahme. T. 40,1°. Tief im Schlaf, bemerkt nicht, daß er auf den Tisch gehoben wird.

4^{50} Schlaf.

5^{45} Kann sich schon wieder aufrichten. Macht noch unorientierten Eindruck. Absolute Parese der hinteren Extremitäten. Reagiert auf Schmerz und Liebkosung.

5^{50} IV. Blutentnahme. T. 40,0°.

8^{10} V. Blutentnahme. T. 39,6°. Bei der Entnahme ruhig, kann sich mit leichter Ataxie fortbewegen.

Die Bestimmungen des Plasmazuckers ergaben für

I 0,093%,
II 0,125%,
III 0,133%,
IV 0,118%,
V 0,106%.

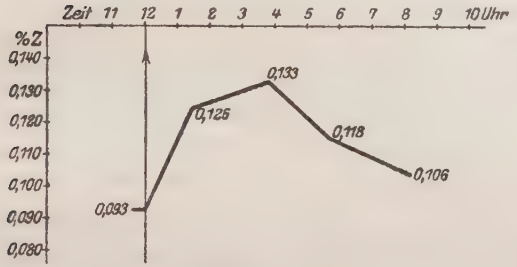

Fig. 2.

Auch bei diesem Versuche kam es unter Ausschaltung der Abkühlung zu einer Steigerung des Blutzuckers. Es wurde bei diesem Versuche gar kein Abfall der Temperatur beobachtet, sondern sogar ein kleiner Anstieg, der indes zu gering ist, um als solcher irgendwie für den Blutzuckerspiegel von Bedeutung zu sein. Bekanntlich ist durch starke künstliche Hyperthermie eine nur geringe Steigerung des Blutzuckers zu erzielen. Entsprechend der geringeren Konzentration des Mittels bei diesem Versuche ist auch die Blutzuckersteigerung nicht so beträchtlich wie das erste Mal, auch wird der Höhepunkt langsamer erreicht. Blutentnahme II und III zeigen den Stand der Kohlenhydratverbrennung auf der Höhe der Wirkung, bei IV sind die Erscheinungen schon etwas und bei V fast ganz zurückgegangen.

Es wurde nun noch ein Versuch mit geringen Mengen Paraldehyd angeschlossen.

Versuch 3.

Datum: 27. VIII. 1913.

Versuchstier: Kleiner brauner Hund „Peter“, 7 kg schwer, 14 Stunden hungernd.

12^{18} I. Blutentnahme. T. 38,9°.

12^{48} 3 g Paraldehyd (= 0,43 g pro Kilogramm) + 1 g Gummilösung per os.

12^{53} Taumelt.

1^{10} Beginnt zu schlafen.

1^{20} Ruhiger Schlaf, keine Narkose.
Reagiert auf Anruf noch ein wenig.

1^{25} II. Blutentnahme. T. 38,8°.

2^{50} III. Blutentnahme. T. 38,5°. Reagiert etwas stärker als bei II.

5^{00} IV. Blutentnahme. T. 39,2°. Wieder fast normal.

Die Bestimmungen des Plasmazuckers ergaben für

I 0,127%, III 0,091%,
II 0,104%, IV 0,118%.

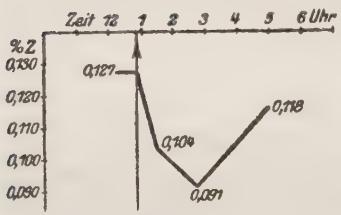

Fig. 3.

Unter der Einwirkung einer geringen Menge Paraldehyd kam es demnach zu einem Absinken des Blutzuckers, das wieder auf der Höhe der Erscheinungen sein Maximum erreichte, um mit dem Abklingen der Erscheinungen zum ursprünglichen Werte zurückzukehren. Dabei zeigt sich ein gewisser Parallelismus zwischen der jeweiligen Höhe des Zuckerspiegels und der wirksamen Konzentration des Mittels. Wieso es zum Absinken des Blutzuckers kommt, ist noch nicht ganz klar. Sicherlich ist es nicht der Ausdruck gesteigerter Oxydation. Nach Oppermanns Ansicht könnte es sich um Hemmung der Glykogenmobilisation der Leber oder sogar um gesteigerte Glykogenbildung auf Kosten des Blutzuckers handeln. Das Verhalten der Temperatur läßt sich auch in dieser Weise erklären: die geringe Senkung entspricht der des physiologischen Schlafes.

Fassen wir nun die Ergebnisse der 3 Versuche zusammen, so können wir sagen: Der Paraldehyd beeinflußt die

Höhe des Blutzuckers nach Maßgabe seiner Dosis: nach geringen Mengen tritt Hypoglykämie, nach mittleren Dosen eine mäßig starke Hyperglykämie, nach starken Gaben eine starke Hyperglykämie auf. Diese Beeinflussung des Blutzuckers schien direkt abhängig von der wirksamen Anwesenheit des Mittels im Organismus.

Dieser Störung der Kohlenhydratverwertung nach großen Dosen Paraldehyd müßten nun auch im Gesamtstoffwechsel die anderen Erscheinungen der gestörten Oxydation entsprechen. Das Verhalten der Temperatur ist bereits in Betracht gezogen worden; daß der Paraldehyd den respiratorischen Quotienten herabsetzt, ist bereits aus der Literatur bekannt (Loewi in Noordens Handbuch).

In einer zweiten Versuchsreihe ist deswegen die Wirkung des Paraldehyds auf den Eiweißumsatz untersucht worden. Wie schon erwähnt, hatte Dockendorff keinen spezifischen Einfluß des Paraldehyds auf den Eiweißstoffwechsel gesehen.

Zu Eiweißstoffwechselversuchen habe ich nur Hungerversuche angestellt, da die über 24 Stunden hinausreichenden Narkosen die Anstellung von Stickstoffgleichgewichtsversuchen (mit Fütterung) nicht erlauben.

Ich ging deswegen folgendermaßen vor: Ich ließ einen Hund hungern und gab ihm täglich möglichst die gleiche Menge Wasser. Die Harnmenge von genau 24stündigen Perioden, die stets durch Katheterisieren abgeschlossen wurden, wurde gemessen und der N-Gehalt nach der Kjeldahlschen Methode bestimmt. Sobald der Hund mindestens 3 Tage hindurch täglich die gleiche Menge N ausschied, begann ich mit der Eingabe von Paraldehyd. Der Kot wurde stets für die ganze Periode gesammelt und sein N-Gehalt entsprechend den üblichen Methoden bestimmt.

Versuch 4.

Tabelle I.

Perioden vom	Einnahmen	Ausgaben					Bemerkungen
		Harn			Kot		
	ccm	Menge	Spez. Gew.	N	Menge	N	
15.—16.	ca. 160	172	1029	2,528	6,716	0,428	
16.—17.	„ 150	127	1029	2,510			
17.—18.	„ 150	136	1027	2,455			Wiegt 8550 g

Tabelle I (Fortsetzung).

Perioden vom	Einnahmen ccm	Ausgaben: Harn Menge	Harn Spez. Gew.	Harn N	Kot Menge	Kot N	Bemerkungen
18.—19.	ca. 180	170	1039	2,950			20 g Paraldehyd + 25 ccm Wasser. Fehling + Nylander +
19.—20.	„ 160	105	1040	3,329	3,099	0,147	
20.—21.	„ 150	285	1019	4,198			13 g Paraldehyd + ca. 60 ccm Wasser zum Spülen des Mittels
21.—22.	ca. 150	122	1029	2,117			
22.—23.	„ 130	110	1029	2,248			
23.—24.	„ 130	110	1037	2,487			Schwellung des Fußes. T. 40,3°.

Zusammenstellung (I).

	Gesamt-N-Ausscheidung g	Tägl. durchschnittl. N-Ausscheidung g
Vorperiode . .	7,915	2,638
Hauptperiode .	10,624	3,541
Nachperiode .	6,852	2,284

Es zeigt sich also, daß die großen Dosen Paraldehyd die N-Ausscheidung, also den Eiweißumsatz, erhöht haben. Während der Hund an 3 Hungertagen zusammen 7,915 g N ausschied, stieg die Stickstoffausscheidung während 3 Tagen, an denen er unter der Einwirkung von Paraldehyd stand, auf 10,624 g. Im einzelnen ist zu diesem Versuche zu bemerken: Die Narkose, die am 18. mit 20 g Paraldehyd erzeugt wurde, entsprach einer Konzentration von ca. 2 g pro Kilogramm Gewicht. Während dieser Narkose sank die Temperatur von 38,9° zu Beginn des Versuches auf 36,3°, 34,6°, 32,6°. Dieses Temperaturminimum wurde nach 6 Stunden erreicht. Während dieser Zeit war der Hund völlig bewußtlos, dann stieg die Temperatur wieder zur alten Höhe an. Die 13 g Paraldehyd der zweiten Narkose am 20. entsprachen 1,5 g pro Kilogramm. Auch hierbei sank die Temperatur im Verlaufe von 4 Stunden von 38,9° auf 36,5°, um dann wieder anzusteigen. Es zeigt sich nun auch an dem paraldehydfreien Tage (19) zwischen den beiden Narkosetagen die N-Ausscheidung vermehrt. Dies ist unschwer zu erklären, denn Cervello (l. c.) gibt ausdrück-

lich an, daß das Paraldehyd zwar rasch resorbiert, aber ziemlich langsam wieder ausgeschieden wird. Ferner weist er darauf hin, daß leicht eine Gewöhnung eintritt. Somit muß man annehmen, daß auch an dem Zwischentage der Organismus noch unter der Einwirkung des Paraldehyds stand. Der am letzten Tage der Nachperiode eintretende geringe Anstieg des Stickstoffs findet wohl in der Schwellung am Bein und dem Fieber seine Erklärung.

Es mag nun gleich ein zweiter Versuch hier angeführt werden, der genau in der gleichen Weise wie der vorige angestellt wurde.

Versuch 5.

Tabelle II.

Perioden vom	Einnahmen	Ausgaben					Bemerkungen
		Harn			Kot		
	ccm	Menge	Spez. Gew.	N	Menge	N	
12.—13.	ca. 200	215	1014	2,222	nicht gewogen	0,284	Die 4 vorausgehenden Perioden sind nicht angeführt.
13.—14.	„ 200	95	1027	2,233			
14.—15.	„ 200	147	1016	2,276			Wiegt 6800 g
15.—16.	ca. 200	185	1018	2,463			10 g Paraldehyd + ca. 100 ccm Wasser. Wasserretention.
16.—17.	„ 200	300	1020	3,790			7 g Paraldehyd + ca. 100 ccm Wasser.
17.—18.	„ 200	235	1017	4,198			8 g Paraldehyd + ca. 100 ccm Wasser.
18.—19.	ca. 200	175	1022	2,590	nicht gewogen	0,10	
19.—20.	„ 200	300	1009	2,465			

Der Versuch mußte aus äußeren Gründen abgebrochen werden. Da jedoch die beiden Tage der Nachperiode ziemlich genau untereinander übereinstimmen, so sei es mir erlaubt, den Mittelwert zwischen beiden als dritten Wert hinzuzufügen, um so je 3 Tage der Vor-, Haupt- und Nachperiode miteinander vergleichen zu können.

Zusammenstellung (II).

	Gesamt-N-Ausscheidung	Tägl. durchschnittl. N-Ausscheidung
	g	g
Vorperiode . .	7,015	2,338
Hauptperiode .	10,451	3,483
Nachperiode .	7,682	2,841

Auch in diesem Versuche erfährt die N-Ausscheidung unter dem Einfluß des Paraldehyds wie im vorigen Versuche eine deutliche Vermehrung. In den 3 Tagen der Hauptperiode wurden 3,436 g N mehr ausgeschieden, als in den 3 Tagen der Vorperiode, und das tägliche Plus beträgt an den 3 Paraldehydtagen 1,145 g N.

Hiermit ist bewiesen, daß der Paraldehyd in narkotisch wirkenden Dosen den Eiweißumsatz erhöht.

Dieses Verhalten der N-Ausscheidung könnte man natürlich erst dann als eine dem Verhalten des Blutzuckers koordinierte Erscheinung erklären, wenn sich nachweisen ließe, daß er in kleinen Dosen ohne Einfluß auf den Eiweißumsatz ist oder sogar eiweißsparend wirkt. Dockendorff hatte ja bei seinen Versuchen mit kleinen Mengen Paraldehyd eine sehr geringe Verminderung der N-Ausscheidung gefunden. Immerhin glaubte ich diese Verhältnisse nachprüfen zu müssen.

Die Hunde wurden bei den folgenden Versuchen durch die geringen Mengen zwar zum Schlaf gebracht, reagierten jedoch die ganze Zeit über auf Anruf. Auch die Temperatur sank auf der Höhe der Wirkung nur um einige Zehntel Grade.

Versuch 6.

Junge weibliche Dogge „W“, ca. $1^1/_2$ Jahr alt, bereits einige Tage hungernd.

Tabelle III.

Perioden vom	Einnahmen	Ausgaben: Harn Menge	Harn Spez. Gew.	Harn N	Kot Menge u. N	Bemerkungen
20.—21.	ca. 200 ccm Wasser	165	1015	2,212	—	
22.—23.	do.	160	1017	2,231	—	
23.—24.	do.	183	1015	2,211	—	
24.—25.	do.	} 317	1019	4,360	—	= 2,18 g N pro Tag.
25.—26.	do.					
26.—27.	do. + Spülwasser	360	1010	2,336	—	$\left\{\begin{matrix}12^{30}\\5^{00}\\8^{30}\end{matrix}\right\}$ je 1,5 g Paraldehyd.
27.—28.	do. + Spülwasser	196	1012	1,976	—	$\left\{\begin{matrix}12^{30}\\4^{00}\end{matrix}\right\}$ je 1,0 g Paraldehyd.
28.—29.	do. + Spülwasser	136	1017	1,906	—	$\left\{\begin{matrix}12^{30}\\5^{00}\\8^{00}\end{matrix}\right\}$ je 0,5 g Paraldehyd.

Versuch 7.

Junger schwarzer Pintscher „Scharf“, ca. $1^1/_2$ Jahr alt.

Tabelle IV.

Perioden vom	Einnahmen	Ausgaben				Bemerkungen
		Harn			Kot	
		Menge	Spez. Gew.	N	Menge u. N	
22.—23.	ca. 200 ccm Wasser	150	1014	1,912	—	
23.—24.	do.	171	1014	1,868	—	
24.—25.	do.	150	1013	1,896	—	
25.—26.	do.	176	1014	1,744	—	
26.—27.	do. + Spülwasser	285	1012	2,062	—	12^{40} 4^{30} 8^{30} je 1,5 g Paraldehyd.
27.—28.	do. + Spülwasser	200	1013	2,078	—	12^{30} 4^{00} je 1,0 g Paraldehyd.
28.—29.	do. + Spülwasser	138	1016	1,976	—	12^{30} 5^{00} 8^{00} je 0,5 g Paraldehyd.

Aus diesen beiden letzten Versuchen geht in Bestätigung der Dockendorffschen Befunde hervor, daß der Paraldehyd in geringen Mengen keinen deutlichen Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel ausübt.

Also ist die Steigerung des Eiweißzerfalls nur für hohe, Allgemeinnarkose bewirkende Dosen charakteristisch. Nur für solche ist aber auch die starke Herabsetzung der Temperatur und die Hyperglykämie beobachtet worden. Also kann man wohl alle drei Erscheinungen als Folgen ein und derselben Ursache, nämlich einer Störung der Oxydationsfähigkeit durch die Paraldehyd-Allgemeinnarkose ansehen, und die Richtigkeit der oben erwähnten Schlüsse Oppermanns wäre dadurch bewiesen, daß nämlich die Allgemeinnarkose des Organismus in der Tat in einer Störung der Oxydationsfähigkeit der Gewebe ihren Ausdruck findet.

Zusammenfassung.

1. Der Paraldehyd ruft bei Hunden in geringen, Schlaf machenden Dosen eine leichte Herabsetzung des Blutzuckerspiegels, in hohen, Allgemeinnarkose hervorrufenden Dosen eine erhebliche Steigerung des Blutzuckers und dadurch eventuell Glucosurie hervor.

2. Geringe, Schlaf machende Dosen des Mittels haben keinen Einfluß auf den Eiweißumsatz, große, narkotisch wirkende Dosen erhöhen denselben.

3. Hohe Dosen rufen neben der Hyperglykämie und der Steigerung des Eiweißzerfalls auch ein starkes Sinken der Körpertemperatur, sowie eine Herabsetzung des respiratorischen Quotienten hervor. Es läßt sich also auf eine in der Paraldehyd-Allgemeinnarkose vorhandene Störung der Oxydation schließen

4. Entsprechend den Befunden Oppermanns bei anderen Narkotica bestätigt sich der Satz, daß die Narkotica in geringer, Schlaf machender Konzentration zunächst eine Hypoglykämie, auf dem Gipfelpunkte ihrer Wirkung, der Allgemeinnarkose, aber eine Hyperglykämie erzeugen, die den Ausdruck für eine direkte Herabsetzung der Oxydationsfähigkeit der Gewebe durch die Allgemeinnarkose als solche darstellt.

Diese Arbeit wurde im Laboratorium der Leipziger Medizinischen Klinik ausgeführt (Direktor Herr Geheimrat v. Strümpell). Ich möchte an dieser Stelle Gelegenheit nehmen, Herrn Geheimrat v. Strümpell für die gütige Überlassung des Materials, sowie Herrn Professor Rolly für die Anregung zu dieser Arbeit und die Gelegenheit zu ihrer Ausführung meinen ergebensten Dank auszusprechen. Ebenso möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. Oppermann für die große Liebenswürdigkeit, mit der er mich in die Versuchsmethodik einführte, meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Siegfried Pawel, wurde am 13. August 1888 zu Lissa i. P. geboren. Ich besuchte zuerst das dortige Königliche Comenius-Gymnasium, dann das Gymnasium zu Wohlau i. Schl. und das König-Albert-Gymnasium zu Leipzig, das ich Ostern 1907 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich widmete mich dem Studium der Medizin an den Universitäten München, Freiburg i. B. und Leipzig. In Leipzig bestand ich im Wintersemester 1909/10 das ärztliche Vorexamen und im Winter 1913 das Staatsexamen. Seit Juni 1913 bin ich als Medizinalpraktikant am städtischen Krankenhause zu St. Jacob in Leipzig tätig.